

com. US 4,888,283

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開昭 6 1 - 2 3 9 8 9 1

(43) 公開日 昭和61年(1986)10月25日

(51) Int. Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 1 2 N	9/99			
A 6 1 K	31/135	A E D		
A 6 1 K	31/165	A D P		
A 6 1 K	31/19	A B E		
A 6 1 K	31/195	A C S		
審査請求	*			

(全 1 6 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願昭61-74109

(22) 出願日 昭和61年(1986)3月31日

(71) 出願人 999999999  
コンシグリオナツオナーレデレリシエルシ  
エ  
\*  
(72) 発明者 \*  
\*

(54) 【発明の名称】 他のアミノオキシダーゼ類との関係におけるベンジルアミノオキシダーゼ類の選択的阻害剤、およびそれらの製造法

(57) 【要約】 本公報は電子出願前の出願データであるため要約のデータは記録されません。

## 特開昭61-239891(2)

素および酸素原子の鎖が炭素原子14個までを含む、特許請求の範囲第1項または第2項記載のベンジルアミノオキシダーゼ類の選択的阻害剤。

(4) 特許請求の範囲第1項記載の化合物の薬理的に受容しうる塩からなる、ベンジルアミノオキシダーゼ類の選択的阻害剤。

(5) 該塩が塩酸塩である、特許請求の範囲第4項記載のベンジルアミノオキシダーゼ類の選択的阻害剤。

(6) 該選択的阻害剤が2,6-ジエトキシベンジルアミン塩酸塩からなるものである、特許請求の範囲第1項記載のベンジルアミノオキシダーゼの選択的阻害剤。

(7) 該選択的阻害剤が2,6-ジ(ノ-プロポキシ)ベンジルアミン塩酸塩からなるものである、特許請求の範囲第1項記載のベンジルアミノオキシダーゼの選択的阻害剤。

(8) 該選択的阻害剤が2,6-ジイソプロポキシベンジルアミン塩酸塩からなるものである、特許請求の範囲第1項記載のベンジルアミノオキシダーゼの選択的阻害剤。

の選択的阻害剤。

(9) 該選択的阻害剤が2,6-ビス(メトキシメトキシ)ベンジルアミン塩酸塩からなるものである、特許請求の範囲第1項記載のベンジルアミノオキシダーゼの選択的阻害剤。

(10) 該選択的阻害剤が2,6-ビス(メトキシメチル)ベンジルアミン塩酸塩である、特許請求の範囲第1項記載のベンジルアミノオキシダーゼの選択的阻害剤。

(11) 該選択的阻害剤が2,6-ジエチルベンジルアミン塩酸塩からなるものである、特許請求の範囲第1項記載のベンジルアミノオキシダーゼの選択的阻害剤。

(12) 該選択的阻害剤が2,6-ジ-ノ-プロピルベンジルアミン塩酸塩からなるものである、特許請求の範囲第1項記載のベンジルアミノオキシダーゼの選択的阻害剤。

(13) 該選択的阻害剤が2,6-ビス(2-ヒドロキシエトキシ)ベンジルアミン塩酸塩からなるものである、特許請求の範囲第1項記載のベンジルアミノオキシダーゼの選択的阻害剤。

ーゼの選択的阻害剤。

(9) 該選択的阻害剤が2,6-ジ(ノ-プロトキシ)ベンジルアミン塩酸塩からなるものである、特許請求の範囲第1項記載のベンジルアミノオキシダーゼの選択的阻害剤。

(10) 該選択的阻害剤が2-ヒドロキシベンジルアミン塩酸塩からなるものである、特許請求の範囲第1項記載のベンジルアミノオキシダーゼの選択的阻害剤。

(11) 該選択的阻害剤が2-ヒドロキシメチルベンジルアミン塩酸塩からなるものである、特許請求の範囲第1項記載のベンジルアミノオキシダーゼの選択的阻害剤。

(12) 該選択的阻害剤が2,6-ジメトキシベンジルアミン塩酸塩からなるものである、特許請求の範囲第1項記載のベンジルアミノオキシダーゼの選択的阻害剤。

(13) 該選択的阻害剤が2,6-ジヒドロキシベンジルアミン塩酸塩からなるものである、特許請求の範囲第1項記載のベンジルアミノオキシダーゼ

アミノオキシダーゼの選択的阻害剤。

(14)  $R^1$  および  $R^2$  がアルコキシル基またはそれらの誘導体である特許請求の範囲第1項記載のベンジルアミノオキシダーゼ類の選択的阻害剤の製造法において、

a) 1,3-位に該アルコキシル基またはそれらの誘導体を含むベンゼニック系を合成し、

b) ノ-ブチルリチウムにより、工程a)記載の1,3-ジ置換ベンゼニック系の2-位にリチウムを導入し、

c) ジメチルホルムアミドとの反応により、工程b)記載の化合物を安息香酸アルデヒド誘導体に変形し、

d) 工程c)記載のアルデヒドをオキシムに変形し、そして、

e) 最終ベンジルアミノ-化合物を得るために工程d)記載の該オキシムを還元する工程からなることを特徴とする前記方法。

(15) 工程e)の還元操作をラネー合金により行う、特許請求の範囲第19項記載の方法。

## 特開昭61-239891(4)

形の場合〔レビンゾーン (R. Lewinson)、クリン・キム・アクト (Clin. Chim. Acta)、81、247 (1977)〕に減少する。

非常に最近の試験は、血管新形成 (neovascularisation) 過程の間に BAO 水準における増加があることを示した〔バンシエリ (G. Banchelli)、ツイシエ (M. Ziche)、ドララ (P. Dolara)、プフオニ (F. Buffoni)、アクト・ファーマコル・トクス (Acta Pharmacol. Tox.)、53、40 (1983)〕。

現在まで知られている阻害剤はまた、同じ種類の他のアミノオキシダーゼ類に対し、同じ程度の濃度において活性であるので、現在において BAO 類の選択的阻害剤はない。

知られているものの中で最も活性な阻害剤はカルボニル化合物試薬、たとえばヒドロキシルアミン、ヒドラジンおよびヒドラジン誘導体、セミカルバジドおよび  $\alpha$ -アミノグアニジンである。

更に、BAO 類は、シアナイドにより、そしてまた 2 価の銅のキレート化剤、たとえばジエチルジ

チオカルバメートおよびキユプリゾン (cuprisone) により阻害される。低い選択性そして可逆性の阻害剤、たとえばシスタアミン、パペペリン、プルボカブニン、アンフエタミンおよび  $\alpha$ -メタルベンジルアミンがまた知られている〔プフオニ (F. Buffoni) デラ・コルテ (L. Della Corte)、アドブ・バイオケム・サイコファーマコル (Adv. Biochem. Psychopharmacol.)、5、133 (1972)〕。

LAO 類に対しラチローゲン活性 (Lathrogenous active) である  $\beta$ -アミノプロピオニトリルの高濃度 ( $I_{50} > 10^{-3} M$ ) はまた、該 BAO 類を不可逆的に阻害する。

$\beta$ -アミノプロピオニトリル (BAPN) は BAO 類の基質であり、そして形成されるシアノアセトアルデヒドは、他の自殺的基質 (suicidal substrates) たとえば 1-フェニル-1-フルオロ-2-アミノエタンにより決定される機構と同様であるらしい反応機構を通して、不可逆的阻害に責を有している〔レイモンディ (Raimondi,

F.)、バンチエリ (Banchelli, G.)、ベルトッチ (Bertocci, B.)、ロドビッチ (Lodovici, M.)、イグネスチ (Ignesti, G.)、ピリシノ (Pirisino, R.)、プフオニ (Buffoni, F.)、ベルチニ (Bertini, V.) およびデ・ミヌノ (De Munno, A.)、エイジエンツ・アンド・アクションズ (Agents and Actions)、16、95 (1985)〕。

有用な実用上の適用が、該 BAO 類の選択的阻害剤から、薬学の分野において得られる。

実際に、そのような化合物は線維化過程を遅延させることが予想でき、そこでそのような化合物は若干の病理学的状態、たとえば肝硬変、本態性の安定化した高血圧、糖尿病、関節症等における全く広範の治療適用において使用できる〔プフオニ (Buffoni, F.)、トレンズ・イン・ファーマコロジカル・サイエンス (Trends in Pharmacological Sciences)、4、313 (1983)〕。更に、それらの強力な活性は、血管新生過程においてより重要なものである〔バンチエリ (G.

Banchelli)、ツイシエ (M. Ziche)、ドララ (P. Dolara)、プフオニ (F. Buffoni)、バイオケム・ファーム (Biochem. Pharm.)、投稿中、アクト・ファーマコル・トクス (Acta Pharmacol. Tox.)、53、40 (1983)〕。

BAO 類の選択的阻害剤についての必要性を満足させるために、若干の実験観察を事前に行つたが、その観察は、ベンジルアミノオキシダーゼ類 (BAO') により触媒される酸化反応機構が基質のアミノ基および酸素原子の両者をそれ自体の周りに同時に配位結合させ、そしてまたアミノ基を担う基質の  $CH_2$  基からのヒドリドイオンの同じ酸素への移動を助ける酵素中に含有される銅により示される能力に帰因しうるものであることを指摘した。そのような移動は、BAO により促進される酸化反応を終了に向かわせ；実際に、該ヒドリドイオンを失った炭素原子はそれに結合したアミノ基の酸素原子から 2 個の電子を受け取ることができてプロトン化イミンを形成し、それは加水分解後にアルデヒドおよびアンモニアに一致し、一方

## 特開昭61-239891(6)

未知である各種オキシムのすべての還元操作)は、もしもラネー合金で行われるならば、文献中に記載されている他の還元方法に関し有利である。

本発明の目的である酵素阻害剤は、それ自体の特徴を有するそれらの各々が先に示された阻害方法の機構基準に相当しえ、そして本発明の基礎である各種化合物である。

本発明の目的である阻害剤は従来知られていない化合物であるが、それらは各種の誘導体に追跡することができ、若干の種類におけるそれらの若干のものは偶然に既に知られていることが判る可能性があり；しかしながらベンジルアミノオキシダーゼ類への阻害特性はそれらの任意のものにつき現在まで発見されていない。

BAO 類の選択的阻害剤が各種の誘導体に追跡しうる事実の確証として、文献中に既に知られており、そしてアミノオキシダーゼ類の阻害剤として記載されていない種の化合物をまた製造し、そしてそれらの活性を試験した(例5、6および7)。該化合物は実質に低い程度であるけれども BAO の

阻害剤として、そしてより低い範囲で他のアミノオキシダーゼ類の阻害剤として活性であることが認められた。

本発明の目的である阻害剤は、 $10^{-7}$  の程度の  $IC_{50}$  (M) 値を有するベンジルアミノオキシダーゼ類への非常に高い阻害力に到達することができ、一方同じ化合物は全く低い程度でアミノオキシダーゼ類 DAO、LAO、MAO (A) および MAO (B) を阻害し、BAO に関連するものに比し約  $10^4 \sim 10^5$  倍大きな  $IC_{50}$  (M) 値を示す。

本発明をよりよく説明しそしてその使用をより容易にするために、若干の説明的実施例を以下に開示するが、該実施例は含まれる特許請求の範囲に示す如き本発明の範囲を限定するものとは考えられるべきでない。

該実施例において、阻害活性は、各化合物を2つの見地から、即ち基質として、ならびに各種銅-含有アミノオキシダーゼ類 (E. C. 1. 4. 3. 6.) および PAD - 依存モノアミノオキシダーゼ類 (E. C. 1. 4. 3. 4) の阻害剤として試験す

ることにより評価される：

a) 基質として

化合物の酸化は、すべての場合において、 $H_2O_2$  の産生を測定することにより評価される。そのような操作は、37℃に設定した温度制御浴中で行われ、そして空気の存在において攪拌される。

$H_2O_2$  の産生は、レーマン (H. P. Lehman)、ショシンスキー (K. H. Schoinsky)、ベラー (M. F. Beeler) の方法 [クリン・ケム (Clin. Chem.)、20、1564 (1974)] により定量的に決定される。

b) 阻害剤として

各種酵素の阻害は、すべての場合において、基質を飽和濃度まで添加するのに先立ち、化合物を酵素と予め30分間インキュベートすることにより試験される。

ベンジルアミノオキシダーゼ類 (BAO) の定量的決定は、ブフォニ (F. Buffoni) およびイグネスチ (G. Ignesti) により開示されたアイゾトープ方法 [バイオケム・ジー (Biochem. J.)、

145、369 (1975)] により、基質として  $^{14}C$ -ベンジルアミンを1.7 mMの最終濃度で使用して行われる。

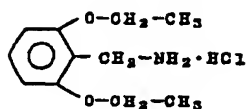
ジアミノオキシダーゼ類 (DAO) の定量的決定は、キューツシェ (J. Kueche)、リヒター (H. Richter)、ヘスターベルグ (R. Hesterberg)、シュミット (J. Schmidt)、ロレンツ (W. Lorenz) により開示されたアイゾトープ方法 [エイジェンツ・アンド・アクションズ (Agents and Actions)、3、148~156 (1973)] により、基質として  $^{14}C$ -パトレフシンを1 mMの最終濃度で使用して行われる。

リジルオキシダーゼ (LAO) の定量的決定は、メレット (J. Melet)、ビアンデン (G. D. N. E. Vianden)、バシユラ (B. N. Bachra) のアイゾトープ方法 [アナル・バイオケム (Anal. Biochem.)、77、141 (1977)] により、基質としてピネル (B. R. Pinnell)、マーチン (G. R. Martin) [プロス・ナッル・アカド・サイ・ユー・エス・エイ (Proc. Natl. Acad. Sci.

## 特開昭61-239891(8)

## 例 1

次式の阻害剤の合成および活性



無水H, M-ジメチルホルムアミド30mlに溶かしたレゾルシノール10gを、温度を0℃に保ちながら、無水H, M-ジメチルホルムアミド60ml中のナトリウムヒドライド4.99gの懸濁液に、30分かかつて、そして撹拌しつつ加える。添加の後、混合物を室温で3時間撹拌し、ついで0℃に冷却し、そしてエチルブロマイド32.75gで撹拌しつつ10分間処理する。ついで混合物を室温で1夜撹拌し、次に水200mlで希釈し、そしてベンゼン150mlで抽出し、この容量は3つの部分に分割する。この抽出液は、濃度10%の水酸化ナトリウムの水溶液、ついで水で洗滌し、そして大気圧において溶媒の除去まで、次に減圧下に蒸留した後、1, 3-ジエトキシベンゼン

ヒド9.00gの懸濁液を、ヒドロキシルアミン塩酸塩3.54gおよび水酸化ナトリウム3.24gに加え、ついで該懸濁液を室温で大量の固体の出現まで撹拌する。混合物を二酸化炭素で飽和し、そして濾過する。固体は、ベンゼンから再結晶の後、ジエトキシベンズアルデヒドのオキシムを92%の収率で与える；融点は160~161℃である。

水酸化ナトリウムの2N水溶液100mlおよび95%エタノール110mlからなる混合物を、2, 6-ジエトキシベンズアルデヒドのオキシム8.90gおよびニッケル-アルミニウムラネー合金<sup>7.89</sup>~~8.90~~gに、磁気撹拌を保ちつつ加え、ついで該混合物を45分間撹拌する。反応混合物を濾過し、そしてニッケルを濾過器上、95%エタノール約100mlで洗滌する。澄明な濾過溶液を濃塩酸でpH=1に調節し、ついで溶媒を減圧下に除去し、そして塩残液を水100mlに取り、ついで水酸化ナトリウムの濃溶液でpH12に調節し、そしてn-ペンタン150mlで抽出し、この容量を3

を78%の収率で与える；沸点105~107℃；4-トル（ホジソン（H.H. Hodgson）、クレー（H. Clay）、ジエー・ケム・ソス（J. Chem. Soc.）、1872（1930）、沸点234~235℃）。

無水エーテル250ml中の1, 3-ジエトキシベンゼン14.20gの溶液を、n-ヘキサン中のn-ブチルリタウムの1.6M溶液64mlに加える。混合物を室温下に21時間還流し、ついで氷で冷却し、そして無水H, M-ジメチルホルムアミド9.9mlで処理する。混合物を室温で1夜放置し、ついで水200ml中の濃塩酸30mlの溶液に注入し、ついで撹拌し、そしてエチルエーテル200mlで抽出し、その容量を2つの部分に分割する。エーテル抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ついでそれらを蒸発乾固する。残液は、n-ヘキサンから再結晶の後、2, 6-ジエトキシベンズアルデヒドを56%の収率で与える；融点は56~58℃である。

水25ml中の2, 6-ジエトキシベンズアルデ

ヒドの部分を分割する。ペンタン抽出液は、固体水酸化ナトリウムで乾燥した後、溶媒が完全に除去されるまで蒸留し、ついでそれらを無水エチルエーテル100mlに溶かし、そして塩化水素ガスで飽和する。分離する塩は、濾過しそして真空下に乾燥した後、アセトニトリルから再結晶して、2, 6-ジエトキシベンズアルアミン塩酸塩を88%の収率で得る；融点は200~202℃である。

I.R. (KBr)  $2615\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_3^+$ )、 $1261\text{ cm}^{-1}$  (芳香族O-C)、 $777\text{ cm}^{-1}$  (フェニル)。

阻害剤として、および基質としての化合物の活性

BAO:  $n=4$ ,  $\text{IC}_{50}(\text{M}) = 1.8 \pm 0.8 \times 10^{-7}$ , Pr, m, ns;

DAO:  $n=4$ ,  $\text{IC}_{50}(\text{M}) = 1.25 \pm 0.01 \times 10^{-2}$ , s;

LAO:  $\text{IC}_{50}(\text{M}) > 1 \times 10^{-5}$ ;

MAO:  $n=4$ ,  $\text{IC}_{50}(\text{M}) = 6.4 \pm 0.5 \times 10^{-8}$ , ns。

例 2

## 特開昭61-239891(10)

族0-0)、782 $\text{cm}^{-1}$ (フェニル)。

2, 6-ジイソプロポキシベンズアルデヒド1.64gは、2, 6-ジエトキシベンズアルデヒドのオキシムの製造(例1)につき開示されたと同じ方法で操作して2, 6-ジイソプロポキシベンズアルデヒドのオキシムに変形され、得られる収率は75%である；融点は、ベンゼンから結晶化の後153~155℃である。

2, 6-ジイソプロポキシベンズアルデヒドのオキシム1.21gは、2, 6-ジエトキシベンズアルアミンの製造(例1)につき開示されたと同様の方法で操作して2, 6-ジイソプロポキシベンズアルアミン塩酸塩に変形され、該2, 6-ジイソプロポキシベンズアルアミン塩酸塩は、ベンゼン/ヘキサン混合物から結晶化の後、融点132~134℃を有する；収率は53%である。I.R. (KBr) 2590 $\text{cm}^{-1}$ ( $\text{NH}_3^+$ )、1261 $\text{cm}^{-1}$ (芳香族0-0)、780 $\text{cm}^{-1}$ (フェニル)。

阻害剤として、および基質としての化合物の活性

1, 3-ジ(ノ-プロトキシ)ベンゼン8.0gは、2, 6-ジエトキシベンズアルデヒドの製造(例1)につき開示されたと同様の方法で操作して、2, 6-ジ(ノ-プロトキシ)ベンズアルデヒドに変形され、該2, 6-ジ(ノ-プロトキシ)ベンズアルデヒドは、134~137℃/0.08トールで蒸留され、そしてノ-ペンタンから-70℃で結晶化により更に精製される；収率は47%である。I.R. (膜) 1684 $\text{cm}^{-1}$ (0-0)、1593 $\text{cm}^{-1}$ (フェニル)、1250 $\text{cm}^{-1}$ (芳香族0-0)、777 $\text{cm}^{-1}$ (フェニル)。

95%エタノール25ml中の2, 6-ジ(ノ-プロトキシ)ベンズアルデヒド2.58gを、ヒドロキシルアミン2.60gおよびピリジン25mlに加える。該混合物を1時間還流し、ついで水200mlに0℃で注入して油が分離し、それは直ちに固体となる。該固体は、濾過しそしてベンゼン/ノ-ヘキサンから結晶化した後、2, 6-ジ(ノ-プロトキシ)ベンズアルデヒドのオキシムを82%の収率で与える；融点は90~91℃である。

BAO :  $\text{IO}_{50}(\text{M}) > 1 \times 10^{-5}$ 、 $\alpha$  弱い、

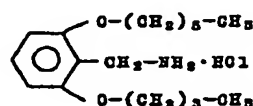
DAO :  $\text{IO}_{50}(\text{M}) > 1 \times 10^{-5}$ 、 $\alpha$  弱い；

LAO :  $\text{IO}_{50}(\text{M}) > 1 \times 10^{-5}$ ；

MAO :  $\text{IO}_{50}(\text{M}) > 1 \times 10^{-5}$ 、 $\alpha$  弱い。

## 例 4

次式の阻害剤の合成および活性



レゾルシノール10gを、1, 3-ジエトキシベンゼンの製造(例1)につき開示されたと同様の方法で1-ブロモブタンと反応させ、ついで1, 3-ジ(ノ-プロトキシ)ベンゼンに73%の収率で変形する；沸点は106~109℃/0.3トールである(イラニ(K.R. Irani)等、ジエ・ユニブ・ボンベイ(J. Univ. Bombay)、18、1(1950)；シー・エイ(O.A.)45、1974(1951)、沸点299~300℃)。

2, 6-ジ(ノ-プロトキシ)ベンズアルデヒド2.10gは、塩化水素ガスでの処理をエチルエーテル溶液を使用する代りにノ-ペンタン溶液で行うことを除いて、ジエトキシベンズアルアミン塩酸塩の製造(例1)につき開示されたと同様の方法で操作して、2, 6-ジ(ノ-プロトキシ)ベンズアルアミン塩酸塩に変形される；かく得られた2, 6-ジ(ノ-プロトキシ)ベンズアルアミン塩酸塩は、エタノール/エチルエーテルから-30℃で結晶化した後、融点147~149℃を示し；収率は79%である。I.R. (KBr) 2600 $\text{cm}^{-1}$ ( $\text{NH}_3^+$ )、1253 $\text{cm}^{-1}$ (芳香族0-0)、773 $\text{cm}^{-1}$ (フェニル)。

阻害剤として、および基質としての化合物の活性

BAO :  $n = 4$ 、 $\text{IO}_{50}(\text{M}) = 1.40 \pm 0.01 \times 10^{-7}$ 、 $\text{pr}$ 、 $\text{nc}$ 、 $\text{no}$ ；

DAO :  $\text{IO}_{50}(\text{M}) > 1 \times 10^{-5}$ 、 $\alpha$ ；

LAO :  $\text{IC}_{50}(\text{M}) > 1 \times 10^{-5}$ ；

MAO :  $\text{IC}_{50}(\text{M}) > 1 \times 10^{-5}$ 、 $\text{no}$ 。

## 特開昭61-239891(12)

無水テトラヒドロフラン200mlに溶かした2, 6-ジメトキシベンズアミド2.0gを、テトラヒドロフラン20ml中のリチウムアルミニウムヒドリド1.0gの懸濁液に、15分間かかつて加える。混合物を8時間還流し、ついで注意して水をガス発生が終了するまで、ついで15%水酸化ナトリウムを加え、そして固体物質を濾過するために濾過する。かく得られた溶液は、固体水酸化カリウムで乾燥し、引続いて減圧下に溶媒を除去し、そしてn-ヘキサンから結晶化した後、融点83~85℃を有する2, 6-ジメトキシベンジルアミンを与える；収率は82%である。該アミンは、無水エチルエーテル中の塩化水素ガスで処理し、そして生成物をアセトニトリルから結晶化した後、融点228~230℃を有する2, 6-ジメトキシベンジルアミンを94%収率で与える〔バツハ(F. Bach)、キヤエル(A. Kjaer)、アクト・ケム・スカンド(Acta Chem. Scand.)、25、2629(1971)、225~226℃、エーテルから〕。

返して2, 6-ジヒドロキシベンジルアミン塩酸塩が得られ、それはエタノール/エチルエーテル混合物から結晶化の後、融点203~205℃(分解)を示す；収率は95%である。  
I.R. (KBr) 3280  $\text{cm}^{-1}$  (OH)、2580  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_3^+$ )、785  $\text{cm}^{-1}$  (フェニル)。

阻害剤として、および基質としての化合物の活性

BAO :  $n = 2$ 、 $\text{IO}_{50}(\text{M}) = 1 \times 10^{-3}$ 、 $n =$  ;

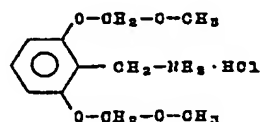
DAO :  $\text{IO}_{50}(\text{M}) > 1 \times 10^{-3}$  ;

LAO :  $\text{IO}_{50}(\text{M}) > 1 \times 10^{-3}$  ;

MAO :  $\text{IO}_{50}(\text{M}) > 1 \times 10^{-3}$  .

例 9

次式の阻害剤の合成および活性



水4ml中のNaOH 0.936gの溶液に加えた、タウンゼンド(O.A. Townsend)、クリステンセ

阻害剤として、そして基質としての化合物の活性

BAO :  $n = 4$ 、 $\text{IO}_{50}(\text{M}) = 1.2 \pm 0.2 \times 10^{-4}$ 、 $r$ 、 $m$ 、 $n =$  ;

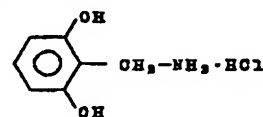
DAO :  $n = 4$ 、 $\text{IO}_{50}(\text{M}) = 5.6 \pm 0.3 \times 10^{-5}$ 、 $n =$  ;

LAO :  $\text{IO}_{50}(\text{M}) > 1 \times 10^{-3}$  ;

MAO :  $n = 4$ 、 $\text{IO}_{50}(\text{M}) = 1.9 \pm 0.2 \times 10^{-4}$ 、 $n$ 、弱い。

例 8

次式の阻害剤の合成および活性



2, 6-ジメトキシベンジルアミン1.60gを臭化水素の48%水溶液10mlに溶かし、そして3時間還流する。混合物を減圧下に蒸発し、ついで濃塩酸10mlを加え、そして再び蒸発する。塩酸での処理をプロマイドイオンの消失まで2回繰

ン(S.G. Christensen)、リンク(J.O. Link)、ルイス(O.P. Lewis)、ジュー・アム・ケム・ソス(J. Am. Chem. Soc.)、103、6888(1981)に従い製造された2, 6-ビス(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド3gを、ヒドロキシルアミン塩酸塩1.10gで処理する。混合物を、それが半固体物質に変換されるまで撹拌し、ついで水20mlを加え、そして $\text{CO}_2$ で飽和する。かくして沈殿した固体を濾過し、ついで水で洗滌し、そして真空下に乾燥して、融点133~134℃を有する2, 6-ビス(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒドのオキシムが得られる；収率は96%である。

95%エタノール39mlおよび2N NaOH 39ml中の2, 6-ビス(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド3.06gを、ニッケル/アルミニウムラネー合金2.86gで処理する。混合物を室温で30分間撹拌した後、ニッケルを濾過により除去し、そしてエタノールで洗滌する。溶液を0℃に冷却し、ついで0.5N HClで0℃において酸性化

## 特開昭61-239891(14)

フォスター (D.J. Foster) およびリード、ジュニア (D.E. Reed Jr.) の方法 (ジエー・オルグ・ケム (J. Org. Chem.), 26, 252 (1961)) に従い、2, 6-ジエチルアニリンから出発し、シアン化第一銅でのザンドマイヤー反応により製造した2, 6-ジエチルベンゾニトリル1.59gを、無水エチルエーテル50mlに溶かし、そしてエチルエーテル60ml中のリチウムアルミニウムヒドリド0.90gの懸濁液に急速に加える。混合物を6時間還流した後、それを水酸化ナトリウムの10%水溶液6mlで加水分解し、そしてエチルエーテルで抽出し、ついで抽出液を採取しそして濾過する。エーテル溶液は、濾過しそして固体水酸化カリウムで乾燥し、そして溶液を減圧下に完全に除去した後、無水エチルエーテル50mlで抽出し、そして塩化水素ガスで飽和する。沈殿が形成し、それは濾過し、無水エチルエーテルで洗滌し、真空下に乾燥し、そしてアセトニトリルから結晶化した後、融点243~245℃を有する2, 6-ジエチルベンジルアミン塩酸塩

ケビツチ (D. Haidukewich)、ミヘリツチ (E.D. Mihelich) に従う方法 (ジエー・オルグ・ケム (J. Org. Chem.) 39, 2787 (1974)) と同様の方法でN-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-2, 6-ジフルオロベンズアミド (融点110~112℃) に変形し、次にそれらをチオニルクロライドの存在において、2-(2, 6-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジヒドロ-4, 4-ジメチル-1, 3-オキサゾールに閉環する。後者化合物を、メイヤーズ (A.I. Meyers) およびウィリアムズ (B.E. Williams) に従う方法 (テトラヘドロンレット (Tetrahedron Lett.), (1978), 223) を拡張することにより、α-プロピルマグネシウムプロマイドで2-(2, 6-ジプロピルフェニル)-4, 5-ジヒドロ-4, 4-ジメチル-1, 3-オキサゾールに変形し、それをメイヤーズ (A.I. Meyers)、ヒンメルスバツヘ (R.J. Himmelbach)、ロイマン (M. Reuman) の方法 (ジエー・オルグ・ケム (J. Org. Chem.),

を与える; 得られる収率は77%である。

I.R. (KBr)  $2600\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_3^+$ ),  $761\text{ cm}^{-1}$  (フェニル)。

阻害剤として、そして基質としての化合物の活性

BAO:  $n = 4$ ,  $\text{IC}_{50}(\text{M}) = 4.3 \pm 0.4 \times 10^{-4}$ ,  
r, no, no;

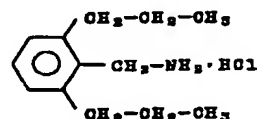
DAO:  $\text{IC}_{50}(\text{M}) > 1 \times 10^{-5}$ , a;

LAO:  $\text{IC}_{50}(\text{M}) > 1 \times 10^{-5}$ ;

MAO:  $\text{IC}_{50}(\text{M}) > 1 \times 10^{-5}$ , a.

## 例12

次式の阻害剤の合成および活性



## 2, 6-ジフルオロ安息香酸クロライド

1.434gおよび2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール1.452gを、メイヤーズ (A.I. Meyers)、テンブル (D.L. Temple)、ハイド

48, 4053 (1983)) に従い、リチウムおよび液体アンモニアで2-((2, 6-ジプロピルフェニル)メチル)-アミノ-2-メチル-1-プロパノールに還元し、ついでN-クロロサクシンイミドで酸化し、塩基性アルミナを使用して脱ハロゲン化を行い、引続いて加水分解して2, 6-ジプロピルベンズアルデヒドを得る。ピリジン20ml中の2, 6-ジプロピルベンズアルデヒド2.50gにヒドロキシルアミン塩酸塩2.74gを加え、ついで水浴上で1時間加熱し、水40mlで処理し、濃塩酸でpH=1に調整し、試容量は3つの部分に分割される。抽出液は、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして溶液を減圧下に蒸発した後、粗油の形におけるオキシム化合物を92%の収率で与える。オキシム2.16gを無水テトラヒドロフラン24mlに溶かし、そしてユン (H.M. Yoon)、ブラウン (H.O. Braun) (ジエー・アム・ケム・ソス (J. Am. Chem. Soc.), 90, 2927 (1968)) に従い製造したテトラヒドロフラン28.8ml中の $\text{AlH}_3$ 21.12mmoles

特開昭61-239891(16)

いで窒素保護下、25～30℃で48時間撹拌し、ついで濃塩酸でpH=1に調節し、そして減圧で蒸発する。固体残渣を水30mlで処理し、そして酢酸エチル20mlで抽出し、該容量は予め2つの部分に分割する。水性層は、溶解している少量の酢酸エチルを減圧下に除去した後、水酸化カリウムの25%溶液でpH=11に調節し、ついでテトラヒドロフランで抽出する。抽出液を無水炭酸カリウムで乾燥し、ついで減圧下に蒸発し、テトラヒドロフラン/エチルエーテルの1/1混合物30mlに溶かし、その後塩化水素ガスで飽和し、そして濾過する。固体は、無水エチルエーテルで洗滌し、減圧下に乾燥し、そしてエタノール/アセトニトリルの混合物から結晶化した後、2,6-ビス(ヒドロキシエトキシ)ベンジルアミン塩酸塩を92%の収率で与える；融点は166～168℃である。I.R. (KBr) 3325 cm<sup>-1</sup> (OH)、2605 cm<sup>-1</sup> (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>)、1262 cm<sup>-1</sup> (芳香族O-C)、779 cm<sup>-1</sup> (フェニル)。

阻害剤として、そして基質としての化合物の活

性

DAO : n = 4, IO<sub>50</sub>(M) = 2.6 ± 0.2 × 10<sup>-5</sup>、

pr, m, na ;

DAO : IO<sub>50</sub>(M) > 1 × 10<sup>-5</sup>、s ;

LAO : IO<sub>50</sub>(M) > 1 × 10<sup>-5</sup> ;

MAO : IO<sub>50</sub>(M) > 1 × 10<sup>-5</sup>、na。

本発明は、その好ましい態様のいくつかを説明することにより、説明のため、そして限定目的ではなくて開示されたが、変形および変化が、この技術分野において熟練している者により、優先権が請求されている本発明の精神および範囲から逸脱することなしに、それに導入できることは理解されなければならない。

代理人 浅 村 皓

# 第1頁の続き

⑤Int.Cl. <sup>4</sup>	識別記号	庁内整理番号
A 61 K 31/19	ABE	7330-4C
31/195	ACS	7330-4C
31/24	ABU	7330-4C
31/275	ABG	7330-4C
C 07 C 87/28		6785-4H
// C 07 C 91/30		
93/14		
101/42		
103/28		
121/78		
143/58		

⑥発 明 者	フランチェスコ ルゲ シニ	イタリア国レンデ コセンザ、ピア スカグリオニ ナン バー 9
⑦発 明 者	フランカ ブフォニ	イタリア国フィレンツェ、ピア エス、ドメニコ ナンバ ー 28エイ
⑧発 明 者	バルバラ ベルトシ	イタリア国ピストイア、ピア エス、マリア マジヨーレ ナンバー 13エイ